Zur Pharmakologie des Kobalts mit besonderer Berücksichtigung seiner Verwendung als Gegengift bei Blausäurevergiftung.

INAUGURAL-
DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER · · · ·
DOKTORWÜRDE DER HOHEN
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK
VORGELEGT VON **J. HÜBNER**
APPROBIERTEM ARZTE AUS
HERZOGSWALDAU · · · · · · ·

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

CARL HINSTORFFS
BUCHDRUCKEREI ·
ROSTOCK · 1901 ·

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock.

Referent: Herr Professor Dr. R. Kobert.

Seinen lieben Eltern

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549202_0100

1. Übersicht über die verschiedenen Behandlungsweisen der Blausäure-Vergiftung.

Bei der Behandlung der Blausäure-Vergiftung sind verschiedene Wege eingeschlagen worden. Der älteste ist jedenfalls eine mechanisch-symptomatische Behandlung unserer Intoxikation. Der Arzt, welcher sie anwendet, entfernt die Blausäure oder deren Salze aus dem Magen des Vergifteten durch Brechmittel, durch Heber oder Magenpumpe mit nachfolgender Auswaschung des Magens, falls das Gift vor nicht allzu langer Zeit in denselben eingeführt worden ist. (Als Auswaschungsmittel wird in neuerer Zeit unter Kombination der mechanisch-symptomatischen Behandlung mit der chemischen, gern und mit Vorteil eine 0,5 prozentige Kaliumpermanganat-, eine 0,5 prozentige Kobaltoxydulnitrat-, oder eine 0,5—3% ige Wasserstoffsuperoxyd-Lösung verwendet. Das Ausführlichere darüber folgt weiter unten.) Der Arzt begegnet der stockenden Atmung durch künstliche Respiration nach einer der drei bekannten Methoden, oder durch elektrische Reizung des Nervus phrenicus. Die schwindenden Reflexe werden wieder belebt durch Bürsten und Frottieren der Haut, durch

Reizung der Fusssohlen mit dem elektrischen Pinsel, durch kalte Übergiessung des Kopfes und Rückgrates im warmen Bade. Die gesunkene Cirkulation erfährt Anregung, durch passive Bewegung der Glieder, durch Streichen in der Richtung der Venen, durch Massage des Herzens und durch subkutane Kampferinjektion. Um die Menge des im Blute cirkulierenden Giftes zu vermindern, macht der Arzt einen Aderlass mit nachfolgender Transfusion von Menschenblut oder Infusion von physiologischer Kochsalzlösung. Alle diese Bemühungen werden jedoch meist vergeblich sein, wenn es sich um einen schwereren Fall handelt, das heisst, wenn schon die etwa tötliche Menge Blausäure vor Eintritt der Behandlung resorbiert worden ist. In anderen leichteren Fällen sollen diese Manipulationen in der That manchmal Erfolg gehabt haben.

Eine auf chemischen Überlegungen beruhende Behandlungsweise hat Kóssa [26]) [29]) vorgeschlagen. Er ging von der Ansicht aus, dass das für den Körper kaum schädliche Kalium permanganicum die Blausäure und deren Salze zu Cyansäure und deren Verbindungen oxydiert. Cyansaure Salze sind aber fast ungiftig. Er hat deshalb geraten, dem Vergifteten schleunigst 3—500 ccm einer 0,5 % igen Lösung von $KMnO_4$ zu reichen. Nun ist zwar von Kóssa und anderen gezeigt worden, dass es im Reagensglase in der That leicht gelingt, die Blausäure bezw. deren Salze durch übermangansaures Kali in Cyansäure resp. cyansaures Kali überzuführen. $KMnO_4$ kommt bei seiner Unbeständigkeit jedoch

wohl niemals vom Magen aus unverändert in das Blut. Das Antidot hat daher, falls die Blausäure eingeatmet, subkutan eingespritzt oder aus dem Magen bereits resorbiert worden ist, gar keinen Sinn. Es ist somit überhaupt nicht als echtes HCN-Antidot anzusehen, weil es nur für das im Magen enthaltene, aber nicht für das ins Blut übergegangene Gift, wie Kóssa glaubte, wirksam ist.

Im Anschluss an das übermangansaure Kali möchte ich die von Loyssel[31]) bei allen Blutgiften empfohlenen Inhalationen von inaktivem Sauerstoff erwähnen, obwohl es sich bei denselben um keine Oxydation der Blausäure, sondern lediglich darum handelt, das Serum des Blutes und die nicht vergifteten Blutkörperchen mit Sauerstoff zu sättigen und das Gehirn dadurch funktionsfähig zu erhalten. Gleichzeitig soll die Cyanwasserstoffsäure durch Massenwirkung ausgetrieben werden.

Ein vierter Weg ist unserer Therapie von Lang[22]) unter der Ägide F. Hofmeister's gezeigt worden. Die Blausäure wird nach ihm durch den Organismus in Rhodanwasserstoff verwandelt. Den hierzu nötigen Schwefel liefert das Eiweiss des Körpers. Der locker gebundene Schwefel des Körpers ist das natürliche Antidot der Blausäure. Lang hat es versucht, den physiologischen Entgiftungsvorgang im Organismus nachzuahmen und zu unterstützen. Da das Eiweiss seinen „Sulfid-Schwefel" nur langsam abgiebt, führte er andere chemische Verbindungen zu, welche vermutlich in der Zeiteinheit mehr Sulfid-Schwefel ab-

spalten würden. Lang untersuchte folgende Körper: 1. Schwefelnatrium, 2. Natriumthiosulfat, 3. Methylmerkaptan, 4. Methylsulfid, 5. xanthogensaures Natrium, 6. thiacetsaures Natrium, 7. carbaminthioglykolsaures Natrium, 8. Cysteïn, 9. Cystin und 10. den Schwefelkörper des Spargels. Nach Lang verdient Natriumhyposulfit die Krone. Es wirkt besser als $KMnO_4$, $Co(NO_3)_2$ und H_2O_2. Diese Ansicht Lang's ist inzwischen von Walko[9]) modifiziert worden. W. fand, dass es gelingt, wenn auch in einem nicht hohen Grade, die oxydative Wirkung des Thiosulfates auf Blausäure zu steigern durch:

1. Terpentinöl, 2. chlorsaures Natrium, 3. Kaliumperchlorat, 4. Ferricyankalium, 5. Kaliumpersulfat, 6. besonders jodsaure Salze.

Trotzdem kommt Walko am Schlusse zu einer abfälligen Kritik des Problems der Entgiftung durch Oxydation. Er hält sie der Blausäure gegenüber für wenig wirkungsvoll, für höchstens prophylaktisch gegenüber der einfachen tötlichen Dosis. Ganz im Sinne Walko's sind die Untersuchungsresultate von Heymans und Masoin.[11]) Diese Autoren beweisen, dass die von Lang angegebene antitoxische Wirkung nur scheinbar eine kurative ist. „Das Hyposulfit hindert den Eintritt der Vergiftung, hat aber auf die eingetretene Vergiftung keinen Einfluss. Wie in vitro verwandelt das Hyposulfit das freie KCN in KCNS, aber nicht das gebundene, das vergiftende KCN.“

Ein fünfter Weg ist die Umwandlung des Cyanwasserstoffs in Haloidverbindungen. Prof. Kobert und sein Schüler Goldfarb haben ihn zuerst betreten. Die Giftigkeit der Blausäure wird dabei gemindert, aber nicht aufgehoben. Nach Kobert ist es gleichgültig, ob man freies Brom oder freies Jod zur Entgiftung benutzt. Nach Falck ergiebt sich aus einem Vergleiche des fertigen Brom- mit dem fertigen Jodcyan das erstere als ungiftiger. Zwecks Entgiftung wird dem Menschen Jod-Jodnatrium oder Brom-Bromnatrium-Lösung subkutan eingespritzt. Die Methode hat ohne Frage eine theoretische Berechtigung, lässt aber bei grossen Dosen Blausäure im Stich und ist deshalb zu Gunsten einer sechsten, welche die Blausäure in Oxamid verwandelt, und zwar gleichgültig, ob sie sich im Magen oder im Blute befindet, von Kobert und anderen aufgegeben worden.

Den Chemikern war die Gleichung

$$2\,CNH + H_2O_2 = (CO\,NH_2)_2$$

schon lange bekannt. Es ist ein Verdienst von Prof. Kobert, ihr eine toxikologisch-praktische Bedeutung gegeben zu haben. Krohl[31])[6]) unternahm auf Anregung des Genannten eine Reihe von Versuchen, um den Wert und die Brauchbarkeit des Wasserstoffsuperoxyds als Blausäureantidot zu prüfen. Nach ihm ist man imstande, mit Hülfe von H_2O_2 Katzen, Hunde und Kaninchen, welche per os oder subkutan die eben tötliche, oder eine die tötliche sogar übersteigende Dosis von HCN erhalten haben, zu retten. Deshalb ist unter Kobert's Beihülfe von Merck in Darmstadt ein Entgiftungs-Apparat kon-

struiert worden, der sich für Vergolder-Werkstätten, chemische Laboratorien, photographische Ateliers, sowie Berg- und Hüttenwerke, welche sich mit HCN oder mit KCN vielfach zu befassen haben, eignet. Zur Beurteilung des Wertes dieser Methode führe ich die Thatsache an, dass in englischen Berg- und Hüttenwerken, wo viel mit Cyankalium gearbeitet wird, die Kobert'sche Behandlungsweise schon seit Jahren erfolgreich Eingang gefunden hat, und dass sie jetzt auch in den süd-afrikanischen Goldminen allgemein zur Verwendung kommt. Wer sich für Näheres interessiert, sei auf Merck's Jahresbericht von 1899 verwiesen.

Den Preyer'schen Vorschlag, mit Blausäure Vergifteten Atropin zu geben, weil an Tieren anfangs starke Vagusreizung nachweisbar ist, will ich wenigstens nicht unerwähnt gelassen haben, obwohl Atropin bisher nur wenig oder nichts beim Menschen genutzt hat.

Wir kommen somit zu der letzten und modernsten Behandlungsweise der Blausäurevergiftung, welche von Antal[19]) im Jahre 1895 angegeben worden ist. A. glaubt im Kobaltoxydulnitrat ein geeignetes Gegengift gefunden zu haben, welches wie H_2O_2 auch im Blute befindliche HCN angreift. Die Giftigkeit hängt nach A. ausschliesslich von der Konzentration der Lösung ab. 100 ccm einer 1 %igen Kobaltlösung sind nach diesem Autor für ein Kaninchen „ohne jede schädliche Wirkung", während 20 ccm einer Lösung von 5% innerhalb sieben Stunden den Tod herbeiführen. Antal schlägt vor, bei HCN-Vergiftung 20—30 ccm einer 0,5 %igen

Lösung von $Co(NO_3)_2$, unter die Haut zu spritzen und „einige Gläser" von derselben Lösung innerlich zu geben. Er stellt sich offenbar vor, dass Blausäure und Kobaltoxydulnitrat auch im Blut, den Geweben und im Magen wie im Reagensglase aufeinander wirken. Bringt man Lösungen beider Salze im Reagensglase zusammen, so entsteht, je nachdem das Kobaltoxydulnitrat oder die Cyanwasserstoffsäure im Überschuss vorhanden ist, Kobaltocyanid respektive Kobaltocyankalium. Das Kobaltocyankalium ($K_4 Co Cy_6$) ist eine sehr unbeständige Verbindung, welche schnell in Kobalticyankalium ($K_3 Co Cy_6$) übergeht. Alle drei Salze sind nach Antal's Ansicht ungiftig. Welchen Eindruck ich selbst von der Ungiftigkeit der Kobaltsalze und auch speziell von der des Kobalticyankalium bekommen habe, soll später auseinandergesetzt werden.

Im vorhergehenden wurden die wichtigsten Behandlungsweisen der Blausäurevergiftung kurz erwähnt. Untergeordnete und abenteuerliche Vorschläge kühner Theoretiker z. B. die Bildung von Berlinerblau im Körper aus HCN und desgleichen von Dextrosecyanhydrin aus Traubenzucker und Blausäure, haben im allgemeinen als praktisch bedeutungslos keine Berücksichtigung gefunden. Bei der schnellen Wirkung der Blausäure und der teils nur prophylaktischen, teils echten aber infolge der langsamen Resorption (wenigstens im Verhältnis zur HCN) nur geringen antidotarischen Aktion ihrer Gegenmittel erscheint uns die hohe etwa 95%

betragende Mortalität der Blausäure-Vergiftung durchaus nicht befremdend. Hier ist ein weites Feld, wo Theoretiker und Praktiker um die Wette arbeiten können, die Mortalitätsziffer im neuen Jahrhundert von 95 % auf 5 % herabzusetzen! Die beiden souveränsten Methoden scheinen mir die Kobert'sche und die Antal'sche Behandlungsweise zu sein. Ideal ist indes keine von beiden zu nennen. Wasserstoffsuperoxyd zersetzt sich im Kontakt mit Blut und lebenden Geweben, sobald alle Blausäure umgewandelt ist, nach der Formel:

$$2\,H_2O_2 = 2\,H_2O + O_2.$$

Es entsteht also Wasser und inaktiver Sauerstoff. Letzterer entwickelt sich bei ungeschicktem, zu reichlichem Einspritzen vielleicht manchmal in solchen Mengen, dass nach Umwandlung der Blausäure in Oxamid und nach Sättigung des Hämoglobins der roten Blutkörperchen mit O_2 Gasblasen im Blute auftreten, die zu Luftembolie und schweren mechanischen Cirkulationsstörungen, ja selbst zum Tode Veranlassung geben können. Ferner ist das gebildete Oxamid, wie Kobert selbst nachgewiesen hat, keineswegs ungiftig. Einzelne andere Autoren nennen letzteres sogar ein furchtbares Gift; andere umgekehrt meinen, in kleinen Dosen sei es gänzlich unwirksam. Die Wahrheit liegt vielleicht in der Mitte. Kobert selbst hält wie gesagt das Oxamid zwar nicht für ungiftig, meint aber, in unserem Falle könne es höchstens geringe Konkrementbildung in den Harnwegen bewirken, die durch reichliche Getränkezufuhr leicht zu beseitigen sei.

Wie gross diese Konkrementbildungen bei dauernder Zufuhr von Oxamid werden können, dafür hat Ebstein in einer besonderen Monographie sehr schöne Belege geliefert. Doch geht uns hier die Ablagerung von verfüttertem fertigem Oxamid nichts an, sondern nur die Entstehung dieses interessanten Konkrementbildners im Organismus bei der Blausäureentgiftung nach Kobert. Es ist, das sei nochmals betont, das Kobert'sche Blausäure-Antidot subkutan mit Vorsicht zu gebrauchen. Von den Licht- und Schattenseiten des Antal'schen Kobalt-Salzes bei HCN-Intoxikation wird in nachstehender Arbeit die Rede sein.

2. Erkennung der Kobaltverbindungen.

Um medizinischen Lesern verständlich zu sein, muss ich einige rein chemische Angaben hier einfügen. Als Identitätsreaktionen für Kobaltlösungen werden in chemischen Lehrbüchern angegeben: 1. Sie färben die Borax- oder Phosphorsalzperle schön blau. 2. Ammoniumsulfid fällt schwarzes, in verdünnter Salzsäure unlösliches Kobaltosulfid. 3. Kaliumnitrit fällt aus den mit Essigsäure versetzten Lösungen gelbes Kaliumkobaltinitrit. 4. Kalilauge fällt blaue, basische Kobaltsalze. 5. Ammoniak fällt blaue basische Kobaltsalze, löslich im Überschuss des Ammoniaks mit brauner Farbe, welche an der Luft allmählig rot wird. 6. Rhodankalium mit darauffolgendem Zusatz von Alkohol färbt blau. 7. Concentrierte Salzsäure und andere Wasser entziehende Säuren färben ebenfalls blau. 8. Wird bei No. 5

Weinsäure hinzugesetzt, so färbt Ferricyankalium diese Lösung schön rot. 9. Gelbes Blutlaugensalz giebt einen blauen Niederschlag.

Ich habe mit wenigen Ausnahmen die Boraxperle zum Nachweis benutzt. Die Empfindlichkeit derselben steht der Nitritprobe sicher nicht nach. 0,000006 g Kobalt in einem Tropfen Wasser färbten die Perle noch deutlich blau. Die Organe können direkt auf der Boraxperle verascht werden. Das Eisen des Blutes störte nur dann, wenn sehr viel Blut mit sehr geringem Kobaltgehalt auf die Perle gebracht wurde. Bei gleichem Eisen- und Kobaltreichtum in der Perle ist das erstere Metall fast ohne jeden Einfluss auf die durch letzteres bewirkte blaue Farbe. Aus dem dunkeln Kobaltharn ging unser Metall auf Zusatz von Säure, Rhodankali und Amylalkohol in den letzteren mit schön blauer Farbe über. Essigäther verhielt sich wie $C_5H_{11}OH$.

3. Verhalten der Pflanze gegen Metalle, speziell gegen Kobaltoxydulnitrat.

Bereits 1855 konstatierte Forchhammer[32]), dass Pflanzen neben den anderen im Boden vorkommenden Bestandteilen auch Metalle aufzunehmen vermögen. Seitdem hat man durch zahlreiche Aschenanalysen, welche bei den verschiedenartigsten Pflanzen gemacht wurden, eine grosse Menge von zum Teil recht seltenen Metallen gefunden. Viele dieser Metalle finden sich freilich nur vereinzelt und zufällig; andere dagegen begegnendem Chemiker fast

in jeder Asche. Nach Noll[17]) traf man in Pflanzen folgende Metalle: 1. Aus der Gruppe der Alkalimetalle: Kalium, Natrium, Rubidium und Lithium. 2. Von den Erdalkalimetallen: Calcium, Baryum, Strontium. 3. Von der Magnesiumgruppe: Magnesium und Zink. 4. Aus der Kupfergruppe: Kupfer, Silber, Quecksilber. 5. Von der Aluminiumgruppe: Aluminium und Thallium. 6. Aus der Zinngruppe: Zinn und Titan. 7. Blei. 8. Chrom aus der Chromgruppe. 9. Sämtliche Metalle der Eisengruppe: Mangan, Eisen, Kobalt und Nickel. Da von diesen Metallen nur Kalium, Calcium, Magnesium und Eisen im allgemeinen allen grünen Pflanzen durchaus unentbehrlich sind, so muss man alle andern als mehr oder weniger zufällig anwesend bezeichnen. A priori lässt sich vermuten, dass die Gegenwart dieser Metallfremdlinge für die betreffende Pflanze teils schädlich, teils indifferent, teils nützlich sein wird. So ist es auch in der That. Einige Beispiele mögen das Gesagte illustrieren. Noll erzählt, bei den „sehr giftigen“ Kupfersalzen habe man neuerdings die Erfahrung gemacht, dass sie, mit Blättern in Berührung gebracht (wie beim Bespritzen der Pflanzen mit Bordeauxbrühe gegen Schädlinge), deren Chlorophyllgehalt, Assimilation, Transpiration und Lebensdauer günstig beeinflussen.

Tschirch[32]) brachte auf eine etwa 2 qm grosse Fläche, die mit $^1/_2$ kg Weizen besät war, im ganzen 4 kg Kupfersulfat. 2 kg wurden mit dem Weizen zugleich ausgesät, und 2 kg kurz vor der Blüte dem Boden zugefügt. Es wurde keinerlei schädliche

Wirkung auf die Pflanzen beobachtet. Sie entwickelten sich normal, blühten und fruchteten normal. Wenn angegeben wird, grössere Mengen Kupfer üben einen giftigen Einfluss auf Pflanzen aus, stören die Ausbildung der Wurzeln, hemmen die Lebensthätigkeit der Pflanze oder töten sie gar, so mag das für Nährstofflösungen zutreffen, wo die Wurzeln in der Kupfersulfatlösung schweben, also noch Nebenwirkungen in Betracht kommen, für den Boden gilt es sicher nicht. Die Analyse der so gezogenen Pflanzen ergab für das Stroh 0,033 % CuO, für die Ähren 0,019 % CuO. Aus diesem Versuch ergiebt sich: Kupfer wird unzweifelhaft in den Weizen aufgenommen, aber selbst bei starker Kupferung des Bodens in geringer Menge. Eine Intoxikation der Pflanze durch Kupfer ist kaum möglich, selbst bei stärkster Verunreinigung des Bodens mit Kupfersalzen.

Tschirch brachte ferner auf 2 qm besäte Bodenfläche 1 kg Mennige, konnte aber die Pflanzen in zwei Jahren nicht zur Blüte bringen. Sie blieben klein und schmächtig. Das Blei bewirkt mithin ausgesprochenen Zwergwuchs. Tschirch spricht direkt von einem Blei-Nanismus. Das Blei ist für Pflanzen entschieden giftig. Es wird in relativ grossen Mengen von der Pflanze aufgenommen; allerdings nicht in dem Grade wie Mangan. Der Thee enthält z. B. nach Maumené[31]) bis 10 % der Asche an Mangan. Durch ihren Mangangehalt geradezu berühmt geworden ist die Weisstanne J. v. Schröder's. In der Asche dieses 90 jährigen auf Braunstein gewachsenen

Baumes fanden sich 33,18 % Mangan als Oxyduloxyd. Interessant ist es wie manche Metalle einzelne Eigenschaften der Pflanzen verändern. So bringt das Zink die sogenannten Galmeivarietäten, wie Thlaspi alpestre var. calaminare, Viola lutea var. calaminaria und andere hervor.

Diesen Notizen über Kupfer, Blei, Mangan, Zink sollen noch einige Bemerkungen über Kobalt hinzugefügt werden. Im Sommer 1900 stellte ich mit Kobaltoxydulnitrat folgenden Versuch an. Drei Teller wurden mit je etwa 3/4 l Boden versehen und No. 1 mit Gras, No. 2 mit Bohnen und No. 3 mit Salat besät. Die jungen Pflanzen wurden dann eine Zeit lang mit einer 1 %igen $Co(NO_3)_2$ Lösung begossen. Ich liess das Salz stets vom Rand des Tellers zufliessen, damit nicht etwa die Blätter der jungen Pflanzen mit der Lösung in Berührung kämen. Nachdem ca 3/4 l des Salzes verbraucht waren, wässerte ich die Teller mit geringen Mengen einer 5 %igen Lösung $Co(NO_3)_2$ in der beschriebenen Weise. Später wurde das Salz mit Wasser vertauscht. Die Pflanzen gediehen trotz der grossen Menge Kobalt recht gut. Sie wurden von Zeit zu Zeit abgeschnitten, mit Wasser gewaschen, getrocknet und verascht und mit der Boraxperle auf Co untersucht. Das Resultat war stets positiv. Spätere Grasernten zog ich mit Alkohol, Äther, Essigsäure, Salzsäure, Wasser aus. Es gelang auch in diesem Falle stets Kobalt mit der Boraxperle nachzuweisen und zwar in Auszügen und Rückständen. Die wässerigen Extrakte gaben aber

nur dann eine blaue Boraxperle, wenn das Gras bereits im Wasser in Fäulnis übergegangen war.

Das Ergebnis dieses Versuches ist wohl folgendes: 1. Gras, Bohnen, Salat und wahrscheinlich auch viele andere Pflanzen werden von Kobaltoxydulnitrat bei wochen-, ja selbst monatelanger Einwirkung nicht abgetötet, vielleicht kaum geschädigt. Ein spezifisches Pflanzengift ist Kobalt also wohl sicher nicht. 2. Das dem Boden zugeführte Kobalt geht in die Pflanzen über, unter anderem wahrscheinlich auch in das Chlorophyll derselben. Dies steht in Analogie zu dem, was Tschirch[32]) über das Kupfer festgestellt hat. Ob sich dabei die den Tschirch'schen Kupfersalzen entsprechenden Co-Salze in der Pflanze bilden, also Co-Leguminat, Co-Oleat und phyllocyaninsaures Kobalt, lasse ich dahingestellt. Die alkoholischen Chlorophyllextrakte fluorescierten jedenfalls prächtig, während Kupferphyllocyanat dies nach Tschirch niemals thut. Indes wäre es ja möglich, dass das Co-Salz der Phyllocyaninsäure in dieser Hinsicht vom entsprechenden Kupfersalze abwiche. Man hat gefunden, dass 1—2 mg Co pro l genügen, um das Wachstum der Pflanzen in Wasserkultur zu stören bzw. zu vernichten[16]). Dies ist wohl möglich, wenn auch die Zahlen etwas niedrig scheinen. Boden und Wasserkultur sind eben sehr weit von einander verschieden. Tschirch filtrierte Kupfersulfat durch eine 20 cm hohe Bodenschicht und konnte dabei nicht blos eine Absorption sondern auch eine Spaltung des Sulfates konstatieren. Der Schwefelsäuregehalt des Filtrates stieg, aber kein Kupfer

wurde darin gefunden. Letzteres trat erst dann im Filtrat auf, wenn die Sättigungskapazität des Bodens erreicht war. Eine Nährlösung zeigt ein solches Verhalten selbstverständlich nicht.

4. Verhalten kaltblütiger Tiere gegen Kobalt.

Zunächst will ich einige Worte über das weitaus geeignetste und daher von mir meist angewandte Kobaltsalz und seine Herstellung vorausschicken. Spenzer[20]) und andere, die nach Antal's Vorschlag das $Co(NO_3)_2$ auf seine Verwendbarkeit bei Blausäurevergiftung weiter prüften, bemerkten bei den Tieren an der Injektionsstelle Entzündungserscheinungen, wie nicht anders zu erwarten war. Um solche lokale Wirkungen auszuschliessen, hat Anderson Stuart[18]) ein Doppelsalz hergestellt, welches allen Anforderungen entspricht. Als Vorbilder und Wegweiser dienten ihm dabei: das organische Zink-, Kupfer- und Bleisalz von E. Harnack, das organische Platinsalz Kebler's, das entsprechende White'sche Zinnsalz, das Eisensalz von Hans Meyer und Francis Williams und das Mering'sche Quecksilbersalz. Die Zubereitung des Stuart'schen Doppelsalzes ist zuerst von Heldt angegeben worden. Ich habe es nach Stuarts[18]) Vorschrift folgendermassen bereitet: Zwei Gewichtsteile krystallisierte Citronensäure wurden in soviel starker Natronlauge unter Erwärmen aufgelöst, dass die Lösung neutral war, dann wurde noch 1 Teil der Säure hinzugethan. In der so dargestellten

sauren Flüssigkeit wurde dann frisch gefälltes kohlensaures Kobaltoxydul unter Erwärmen bis zur Sättigung aufgelöst. Nach dem Erkalten filtrierte ich die Lösung des Doppelsalzes und bestimmte den Metalloxydulgehalt dadurch, dass eine gemessene Portion zur Trockne verdampft wurde. Dann glühte, wusch und trocknete ich dieselbe, übergoss sie mit Salpetersäure und trocknete und glühte abermals. Den Kobaltoxyduloxydgehalt ergab die nun folgende Wägung. Das so hergestellte Salz hat eine schöne braun-violette Farbe, ist in Wasser leicht löslich, ätzt nicht, giebt mit Eiweiss, mit Alkalihydraten und kohlensauren Alkalien keine Gerinnung. Seine Lösung reagierte alkalisch, aber kaum stärker als das Blutserum. Der einzige im wesentlichen wirksame Bestandteil desselben ist offenbar das Kobalt. Das Stuart'sche Salz besitzt somit alle Eigenschaften, die man zum Studium reiner Metallwirkung braucht.

Versuch 1. *Acht je ca.* 30—40 *g schwere Frösche bekamen zur Ermittelung der tötlichen Dosis von diesem Salze in den Rückenlymphsack Nr.* 1 *und* 2 0,009 *g Co. (als Metall gerechnet wie bei allen folgenden Angaben) Nr.* 3 *und* 4 0,006 *Co, Nr.* 5 *u.* 6 0,005 *und Nr.* 7 *und* 8 0,004 *g Co. Nr.* 1 *und* 2 *starben nach* 2 *Tagen; 3 und* 4 *nach* $3^1/_2$ *Tagen, Nr.* 5—8 *blieben am Leben. Nach der Einspritzung trat Verdunkelung der Hautfarbe ein. Die Tiere blieben meist längere Zeit mit geschlossenen Augen still liegen und bewegten sich auf äussere Reize in einer trägen, zuckenden, ungeschickten Weise. Unter dem Einfluss des Kobalts wich die Ruhe-*

lage der Frösche oft erheblich vom Normalen ab. Etwas für diese Vergiftung Typisches konnte ich indes in diesen Positionen nicht finden, dazu variierten sie viel zu sehr. Fibrilläre Zuckungen wurden bei diesen und auch bei späteren Versuchen selten gesehen; meist tonisch-klonische Krämpfe; krampfhaftes Gähnen wurde mehrfach beobachtet. Die Atmung war bei den grösseren Dosen recht bald unregelmässig und aussetzend. Im weiteren Verlaufe der Intoxikation kam es bei den mit der tötlichen Gabe versehenen Fröschen zu einer Parese ja fast zu einer Paralyse der Extremitäten, zu Krämpfen und zu Tetanus. Die Atembewegungen wurden immer unregelmässiger und seltener und hörten endlich ganz auf. Schliesslich sistierte auch die Herzpulsation. Die Sektion ergab eine unbedeutende Hyperämie des Darmkanals und hemisystolischen Herzstillstand.

Ergebnis: Die letale Dosis beträgt bei einmaliger subkutaner Vergiftung für einen Frosch von ca. 40 g etwa (nicht ganz) 0,006 g Co.

Versuch 2. *Vier Frösche wurden je mit* 0,004 *Co in Form des Stuartschen Salzes subkutan vergiftet und nach* 2 *Tagen getötet. Das Blut wurde nach dem Absetzenlassen mit der Boraxperle auf Co untersucht. Bei dem Blutserum fiel die Probe positiv aus, die Blutkörperchen liessen in diesem Falle die Perle farblos. Die Prüfung der Organe, der Leber, Nieren, Ovarien, Ovidukte, Haut, des Magen- und Darminhaltes liess überall Kobalt nachweisen. Im Darm selbst hingegen konnte ich diesmal das Metall nicht finden. Nächst der Haut schien mir die Leber am meisten davon zu enthalten.*

Ergebnis: Nach einmaliger subkutaner Vergiftung ist das Kobalt beim Frosch nach 2 Tagen fast in allen Organen und auch im Blute nachweisbar. Auffallend ist der reiche Kobaltgehalt der Haut. Dieses Organ scheint bei Fröschen wohl an der Ausscheidung des Metalles mit beteiligt zu sein. Nächst derselben scheint die Leber am meisten aufzuspeichern. (Eine solche Speicherung seitens der Leber ist für manche andere Metalle z. B. Kupfer und Eisen ja schon lange bekannt.)

Versuch 3. *Einem Frosche wurden vivisektorisch der Eingang und Ausgang des Magens und der Darm in der Mitte seiner Länge und am After unterbunden. Darauf bekam derselbe* 0,006 *g Co als Stuartsches Salz in den Rücken. In zwei Tagen erfolgte Exitus letalis. Der Darm enthielt im obereren und unteren Teile Kobalt. Magen und erster Anfang des Darmes waren frei davon.*

Ergebnis: Entweder entstammt in diesem Versuche das Co der ersten Hälfte des Darmes zum Teil der von der Leber abgesonderten Co-haltigen Galle oder es ist lediglich von der Dünndarmwand abgesondert worden. Da bei Winterfröschen nach 5 monatlichem Hungern die Gallenabsonderung minimal ist, dürfte auf die Galle wohl nur ein verschwindend kleiner Bruchteil des vorgefundenen Metalles zu setzen sein. Das der zweiten Hälfte kann natürlich nur durch die Darmwand selbst ausgeschieden worden sein, da durch die Ligatur eine Zuführung mit dem Darminhalte ausgeschlossen war. Die Abgabe dieses Metalles durch die Darmwand steht in bester Übereinstimmung

mit der von Cahn jun. gefundenen Abgabe des intravenös eingeführten Mangans durch die Darmschleimhaut. Für das subkutan oder intravenös zugeführte Eisen hat zuerst Stender (unter Kobert) die Metallabscheidung durch die Darmschleimhaut unzweifelhaft dargethan.

Ich lasse jetzt prophylaktische bezw. immunisierende und antidotarische Versuche an Fröschen folgen.

Versuch 4. *Drei je ca. 40 g schwere Frösche bekamen Montag 1 Uhr 15 Minuten nachmittags je 0,006 g Co als Stuartsches Salz in den rechten Unterschenkel. Nr. 1 gab ich nach $1^3/_4$ Stunden 0,013 Cyankalium. Letzteres wurde dicht vor der Verwendung immer mit Salzsäure neutralisiert. Am nächsten Sonnabend wurde der Frosch tot aufgefunden. Nr. 2 injizierte ich nach $2^3/_4$ Stunden 0,013 HCN ebenso wie Nr. 1 in den linken Unterschenkel. Der Tod trat nach 3 Tagen ein. Nr. 3 wurde in gleicher Weise nach $5^1/_2$ Stunden behandelt. Auch dieser Frosch war nach 3 Tagen tot. Zwei andere Frösche Nr. 4 und Nr. 5 versah ich in einem Zwischenraum von 20 Stunden mit Kobalt und Cyankali. Die beiden Frösche verendeten nach 3 Tagen.*

Ergebnis: Diese fünf Experimente wurden angestellt, um die immunisierende Wirkung des Kobalts auf KCN an Fröschen zu beobachten. Wie aus obigen Daten hervorgeht, besitzt Co für die Spezies Rana esculenta dem Cyankalium gegenüber scheinbar keinerlei nützliche Wirkung. Die Frösche hatten die tötliche Dosis Kobalt bekommen. Von der Cyankalilösung wurde

zwar bloss 1/4 der für das verwandte Präparat ermittelten tötlichen Gabe injiziert. Wenn indes die Reaktion zwischen dem Cyankali und dem Stuartschen Salze im Froschkörper wie in vitro vor sich ginge, dann hätte durch das KCN soviel Kobalt entgiftet werden müssen, dass wenigstens einer von den Fröschen am Leben geblieben wäre. Nach diesem Misserfolge machte ich mich an die Umkehrung des Experimentes.

Versuch 5. *Vier Frösche wurden mit* 0,05 *HCN um* 1/2 3 *Uhr nachmittags vergiftet. Nach* 1/2 *Stunde bekam Nr.* 1 0,004 *g Co, nach einer Stunde Nr.* 2 *desgleichen und nach* 1 1/2 *Stunden Nr.* 3 *ebenfalls. Nr.* 4 *wurde ohne Antidot gelassen. Die Blausäure wurde in den Unterschenkel, das Stuartsche Salz in den Rücken injiziert. Um sieben Uhr abends waren die Frösche tot. Nun gab ich* 3 *anderen auch ca.* 40 *g schweren Fröschen zunächst die tötliche Dosis Blausäure* (0,05 *HCN*). 15 *Minuten später bekam Nr.* 1 0,012 *g Co, Nr.* 2 *erhielt* 30 *Minuten nachher* 0,018 *g Co, Nr.* 3 *blieb ohne Kobalt. Am nächsten Tage fand ich die Frösche tot vor. Acht weitere Tiere, welche derselben nur etwas variierten Behandlung unterworfen wurden, gaben kein besseres Resultat.*

Ergebnis: Kobalt besitzt für Frösche bei HCN-Vergiftung keine, oder höchstens eine ganz minimale antidotarische Wirkung.

Interessant ist, wie das Nachstehende zeigt, die lange Retention des Kobalts nach einmaliger Einverleibung.

Versuch 6. *Am* 19. *April* 1900 *bekam* 1 *Frosch* 0,005 *Co. Am* 2. *Mai* 1900 *starb er. Kobalt liess sich mit der Boraxperle nachweisen, in der Haut, in der Leber und am reichlichsten im Darm.*

Ergebnis: Binnen 2 Wochen vermag der Frosch nicht einmal 5 mg Kobalt auszuscheiden.

Nach dem Stuartschen Co Salze untersuchte ich noch das Kobalticyankalium bei Fröschen auf seine Giftigkeit. $K_3 Co Cy_6$ ist ja das angebliche Endprodukt bei der Antal'schen Blausäurebehandlung. Er hält es für ungiftig. Dieselbe Ansicht herrscht bei manchen Chemikern. Die von mir hergestellte Kobalticyankaliumlösung erwies sich als ganz schwach aber nicht mehr messbar blausäurehaltig. Sie gab die Preyersche Guajakreaktion, nicht aber die Berlinerblauprobe. Als tötliche Dosis ergab sich in

Versuch 7 *für einen* 40 *g schweren Frosch bei diesem Salze* 0,009 *g Co als Metall gerechnet. Kobalticyankalium ist also beim Frosch beinahe* $^3/_4$ *mal weniger giftig wie Stuarts Salz.*

Immerhin ist die Giftigkeit doch noch so erheblich, dass von einer Ungiftigkeit dieses Salzes — wenigstens für Frösche — gar nicht geredet werden kann.

5. Verhalten warmblütiger Tiere gegen Kobalt.

Kobert giebt als Metall gerechnet 0,007 g Co pro kg Kaninchen als tötliche Dosis an. Beim Frosch sind nach demselben Autor 0,065 g Co als Metall pro kg nötig, um eine letale Wirkung zu erzielen.

Nach meinen Versuchen mit dem Stuart'schen Salze ist diese Dose zu klein berechnet, da das Salz bei mir erst in doppelt so grosser Gabe beim Winter-Frosch den erwähnten Erfolg hatte. Bezüglich der Sommerfrösche muss ich hier allerdings bemerken, dass ich bei denselben (vier Monate später) die Minimaldosis Co in Form des Stuart'schen Salzes auf die Hälfte der früher ermittelten herabgesunken fand. 0,003 Co töteten 40 g Frosch, was zu Koberts Angaben schon eher stimmt.

Versuch 8. *Ein* 1470 *g schweres Kaninchen bekam subkutan* 0,007 *g Co pro kg. Das Tier blieb anscheinend so munter wie zuvor. Ich konnte weder einen Einfluss auf die Herzaktion noch auf die Atmung konstatieren. Der zunächst schön braun gefärbte Urin enthielt nie Zucker oder Eiweiss. Auch die Funktion der Blase und des Darmes blieb normal. Im Harn und Kot liess sich bald reichlich Co nachweisen.*

Die Stuartsche Beobachtung am ersteren, nämlich dass die Ammoniomagnesium-Phosphate des faulenden Urins von einer schönen Purpurfarbe sein sollen, habe ich nicht gemacht. Nach acht Tagen am 5. *Mai wurden dem Kaninchen* 0,013 *g Co pro kg. subkutan gegeben. An den folgenden Tagen bemerkte man eine leichte Diarrhöe. Im übrigen frass das Tier wie früher. Es zeigte nichts Pathologisches, abgesehen vom Kobaltgehalt des Kotes und des anfangs dunkelbraunen Harnes. Am* 11. *Mai wurde die Kobaltdosis verdoppelt.* (0,026 *pro kg.) Die Diarrhöe wurde etwas profuser, aber die von Chittenden*[21]) *und Stuart*[18]) *beobachtete Lähmung der hinteren Extremitäten wollte immer noch nicht auftreten.*

Am 17. Mai gab ich demselben Kaninchen wieder subkutan 0,042 Co pro kg. Nach 20 Minuten fand man es tot.

Die Sektion ergab: Der Magen und Dünndarm waren in ganz geringem Grade entzündet. An den übrigen Organen war makroskopisch nichts Besonderes zu sehen.

Die mikroskopische Untersuchung liess in den geraden Harnkanälchen der Niere einzelne Cylinder wahrnehmen.

Ergebnis der chemischen Untersuchung: Kobalt enthielten alle mit der Boraxperle zu diesem Zwecke geprüften Organe, z. B. die Darmwand, und zwar in der ganzen Länge, Hoden, Lunge, Leber, Blut. Chittenden fand bei seinen Analysen einen besonders reichen Co-Gehalt in Herz, Lunge, Gehirn und Rückenmark. Soweit sich aus der Intensität der Boraxperlenfärbung und der Menge der veraschten Substanz schliessen lässt, ist dies Resultat für Herz und Lunge zu bestätigen. Gehirn und Rückenmark habe ich nicht untersucht. Chittenden giebt den Körpergewichtsverlust auf ca. $^1/_3$ des ursprünglichen Gewichtes an. Mein Tier wog nach dem Tode 1125 g, hatte also mehr als $^1/_4$ an Gewicht verloren.

Das Kobalt verteilt sich wie bei Fröschen so auch bei Warmblütern nach der Einspritzung unter die Haut wohl über alle Organe und lässt sich in diesen nachweisen. Die Ausscheidung erfolgt durch Harn und

Kot. Der Kobaltharn der Pflanzenfresser ist je nach der Metallmenge mehr oder weniger dunkel.

Als wichtige weitere Thatsache aber ergiebt sich aus diesem Versuche, dass bei mehrfacher subkutaner Einverleibung rasch eine gewisse Immunität gegen Kobalt eintritt. Die tötliche Dosis Kobalt in Form des Stuart'schen Salzes ist wahrscheinlich grösser als 0,007 pro kg Kaninchen, wenn sie auch jene fabelhafte Höhe, die Fränkel[1], in seinem Buche ohne sie zu bezweifeln referierend anführt (0,170 pro kg), ganz sicher nicht einmal annähernd erreicht. Wodurch diese anscheinend geringere Toxicität unseres Salzes gegenüber den Angaben von Kobert und Stuart bedingt ist, lässt sich schwer sagen. An eine Beziehung zwischen physiologischer Wirkung und physikalischen Eigenschaften der Metalle kann man trotz der diesbezüglichen Angabe Fränkel's doch nicht recht glauben, nachdem Tschirch gelegentlich seiner Untersuchung über Kupfer nachgewiesen hat, dass das in Wasser leicht lösliche weinsaure Kupferoxyd-Natron, das nicht in Wasser, wohl aber in Salzsäure lösliche Kupferoxyd und das weder in Wasser noch in Säuren lösliche Kupferphyllocyanat ähnliche Minimaldosen haben. Damit hat auch der Satz von Lewin: „CuO, wenn es nicht direkt mit Säuren zusammengenommen wird, ist als unschädlich zu betrachten", seine Gültigkeit bis zum gewissen Grade wenigstens für Versuchstiere verloren.

Versuch 9. *Am 21. Januar 1901 bekam ein 1500 g schweres Kaninchen 0,006 g Co subkutan. Nach drei*

Wochen wurde es bei bestem Wohlsein getötet. Der Sektionsbefund war gänzlich negativ. Co wurde nirgends mehr gefunden. Nur im Blutkuchen schien es mir noch in Spuren vorhanden zu sein, denn die Perle färbte sich charakteristisch. Folgende Organe wurden untersucht: Herz, Lunge, Leber, Nieren, Magen, Darm, Magen- und Darminhalt, Milz, Bein- und Rückenmuskulatur, Gehirn und Rückenmark, Augen, Knochen, Blutserum und Blutkuchen.

Ergebnis: Das Blut ist vielleicht dasjenige Organ, welches das Kobalt am längsten zurückhält.

Versuch 10. *Ein fast* 1000 *g schweres Kaninchen bekam am* 23. *Februar* 1901 0,020 *g Co in Form von* $K_3 Co Cy_6$*-Lösung subkutan. Es blieb anscheinend vollkommen munter. Den* 26. *Februar* 1901 *wurden ihm* 0,030 *g Co von demselben Salze appliziert. Nach* 24 *Stunden fand ich das Kaninchen auf der Seite liegend und fast total gelähmt vor. Die Atmung war sehr verlangsamt und ausserordentlich angestrengt. Beim dritten bis vierten Atemzuge öffnete das Tier den Mund krampfhaft. Schliesslich trat unter Krämpfen, Aufhören der Respiration und zuletzt der Herzpulsation der Tod ein. Der makroskopische Sektionsbefund war negativ. Harn und Kot enthielten Kobalt.*

Ergebnis: $K_3 Co Cy_6$ ist auch für Warmblüter durchaus nicht ungiftig, wenn es auch bedeutend weniger toxisch wirkt als manche andern Kobaltsalze. Dies ist von Interesse, weil sich wahrscheinlich, wie schon früher erwähnt, bei der HCN-Entgiftung durch Kobaltsalze diese Ver-

bindung im Organismus bildet und Antal dieselbe für ungiftig hält. Unserer Ansicht ist auch Heymans[4]). Er sagt: „Die Verbindungen, welche Cyankali mit Nickel- und Kobaltsalzen eingeht, sind zwar wesentlich weniger giftig als KCN, aber immerhin doch noch giftig." Ich lasse jetzt einige antidotarische Versuche folgen.

Versuch 11. *Ein 2300 g schweres Kaninchen bekam 0,005 g von einer Blausäurelösung 10 Minuten vor 12 Uhr mittags den 26. Februar 1901 subkutan. Es erfolgte keine Reaktion. Um 3/4 5 Uhr nachmittags am selben Tage wurden 0,014 HCN subkutan gegeben. Da die Reaktion nach einer Stunde noch nicht eingetreten war, gab ich um 6 Uhr 7 Minuten 0,023 HCN wieder subkutan. Nach 7 Minuten begann die Wirkung. Das Tier hielt den Kopf auf die Seite. Die Atmung wurde verlangsamt und angestrengt. Das Kaninchen fiel wie gelähmt vom Stuhl herunter und blieb auf der Diele auf der Seite liegen. Etwa beim 3., 4., 5. Atemzuge öffnete es den Mund krampfhaft. Sofort als die ersten Intoxikationssymptome auftraten, gab ich 0,024 Co (Stuartsches Salz) subkutan. Nach 5 Minuten liessen sämtliche Erscheinungen nach. Gegen 7 Uhr abends hatte sich das Kaninchen fast vollkommen wieder erholt. Die Cyanwasserstoffsäure wurde am Rumpf in der Nähe der hinteren, das Kobalt daselbst in der Nähe der vorderen Extremitäten injiziert. Das Tier wird gegenwärtig zu einem anderen Versuche benutzt. Es befindet sich wohl.*

Versuch 12. *Einem 1700 g schweren Kaninchen wurden am 27. Februar 1901 5 1/4 Uhr nachmittags 0,020 g HCN subkutan gegeben. Beim Auftreten der*

erwähnten Vergiftungserscheinungen gab ich sofort 0,026 *Co (Stuartsches Salz). Es war keine Besserung zu bemerken. Das Kaninchen schrie bei jedem Atemzuge kläglich. Deshalb wurden nach* 10 *Minuten noch* 0,010 *Co gegeben. Es war indes zu spät. Die Respiration sistierte und kurze Zeit nachher stand das Herz still. Künstliche Atmung und Herzmassage halfen nichts.*

Versuch 13. *Einer* 1900 *g schweren Katze wurden* 0,024 *HCN subkutan beigebracht. Nach* 3 *Minuten traten die bekannten Zeichen ein, aber erst nach* 6 *Min. wurde das Antidot eingespritzt,* 0,026 *Co. Es vermochte den Tod nicht mehr fern zu halten.*

Ergebnis von Versuch 10—13: Eine antidotarische Wirkung gegenüber starker Blausäurevergiftung besitzt das Stuart'sche Salz wohl kaum. Die von Antal behauptete antidotarische Wirkung des Kobaltoxydulnitrats ist dementsprechend mit grosser Wahrscheinlichkeit entweder gar nicht vorhanden oder sehr gering, die von ihm bedingten Gefahren aber sind gross.

Versuch 14. *(Immunisierungs-Versuch). Ein* 8 *kg schwerer Hund wurde mit* 0,006 *pro kg Co vergiftet. Nach* $^3/_4$ *Stunden bekam er die noch nicht letale Gabe HCN,* 0,060 *g. Nach* 4 *Minuten traten Zeichen schwerer Intoxikation ein, aber das Tier erholte sich vollkommen wieder. Kobalt war schon nach* $^3/_4$ *Stunden im Harn nachweisbar. Zwei Tage später erhielt der Hund* $^3/_4$ *Stunden nach Injektion derselben Co-Menge die wohl in vielen Fällen tötliche Dosis Blausäure* (0,010 *pro kg*) *subkutan. Vier Minuten nachher zeigte sich die Wirkung*

des Cyanwasserstoffes. Sogleich wurden 0,050 g Co gegeben, diesmal an der Stelle, wo die HCN eingespritzt worden war. Nach 15 Minuten besserte sich der Zustand des Hundes sichtlich. Indes schon 5 Minuten darauf machte sich die Wirkung des Antidotes recht unangenehm bemerklich. Aus der Blausäureintoxikation wurde jetzt offenbar eine Kobaltvergiftung. Der Hund hatte plötzlich wieder unter furchtbarer Atemnot zu leiden. Die Extremitäten waren fast vollkommen paralytisch. Nur einzelne krampfhafte Zuckungen durchbrachen den lähmungsartigen Zustand. Lähmung und Zuckungen schwanden am Nachmittage, die Atemnot hielt jedoch mit geringerer Intensität an. In der Nacht trat der Tod ein. Die Sektion ergab eine sehr starke Rötung und Schwellung der Magenschleimhaut. Letztere sowie die Schleimhaut des Darmes in der ganzen Länge desselben färbte die Boraxperle blau.

Ergebnis: Der Hund ist, wie ich glaube, schliesslich an Kobaltvergiftung zu Grunde gegangen, wenn auch sein Leben vorher zeitweise durch die Blausäureintoxikation auf das Äusserste gefährdet worden war. Obwohl er also diese letztere überstanden hat, scheint der Versuch doch nicht mit hinreichender Sicherheit weder für eine immunisierende noch für eine antidotarische Wirkung des Kobaltes zu sprechen. 0,01 g HCN pro kg Hund töten wahrscheinlich eben durchaus nicht immer.

Die vorstehenden Versuche haben mich zu der Überzeugung gebracht, dass Kobalt bei Blausäurevergiftung, falls der Fall ein schwerer ist, sicher im Stiche lässt.

Die Versuche an Warmblütern sind, das gestehe ich, ohne Kontrolltiere und spärlich ausgeführt; dies hat seinen Grund darin, dass dem hiesigen pharmakologischen Institute knappe Mittel für solche Zwecke zugemessen sind. Mögen andere mit reicherem Tiermaterial versehene Untersucher Erfreulicheres über die Antal'sche Behandlungsweise der HCN-Vergiftung berichten können. Bevor dies geschehen ist, muss ich die Einführung dieser Entgiftungsmethode in die Menschenpraxis für durchaus ungerechtfertigt erklären und die Befürchtung aussprechen, dass durch dieselbe mehr geschadet als genützt wird.

Litteraturzusammenstellung.

[1]) Fränkel, S. Die Arzneimittel - Synthese. Berlin 1901. p. 10.

[2]) Fröhner, Eu. Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte. Stuttgart 1901. 2. Aufl.

[3]) Chem. Ztg. 1900, Jg. 24, p. 519. Rhodankobalthydrat.

[4]) Heymans. Über Entgiftung. Allgem. med. Zentrztg. 1900. No. 86. p. 1017.

[5]) Ber. d. D. Chem. Gesellschaft. Jg. 33. 1900 p. 1742. Verhalt. von $K_4 Co Cy_6$ gegen O_2.

[6]) Merck, E. Bericht über das Jahr 1899. p. 12—18.

[7]) Kunkel, A. J. Handbuch der Toxikologie. Jena 1899.

[8]) Verbrugge, R. Toxicité des mononitriles gras et aromatiques et action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de ces mononitriles.

Arch. intern. de Pharmacodynamie. 5. 161.

[9]) Walkow, K. Über die Entgiftung durch oxydierende Agentien. Arch. intern. de Pharmacodynamie. 4. 311. (Jahresbericht über die Fortschritte der Tierchemie. 1898. p. 472).

[10]) Erdmann, H. Anorganische Chemie. Braunschweig 1898. p. 628 u f.

[11]) Heymans u. Masoin. Arch. de Pharmacodynamie **3**. 359—367. (Jahresber. über die Fortschritte der Tierchemie. 1897. p. 76—77. $Na_2S_2O_3$ und HCN).

[12]) Lewin, L. Lehrbuch der Toxikologie. Wien und Leipzig. 1897. II. Aufl.

[13]) v. Jacksch, R. Die Vergiftungen. Wien 1897. (Nothnagel. Spez. Path u. Ther. 1. Band).

[14]) Heymans und Masoin. Physiologische Untersuchungen über die normalen Dinitrile. Arch. de Pharmacodyn. **3**. 77—172. (Jahresbericht über die Fortschritte der Tierchemie. 1897. p. 104).

[15]) Heymans. Entgiftung von Malonitril. Du Bois Reymond's Arch. Physiologische Abt. 1897. 157—158. (Jahresbericht über die Fortschritte der Tierchemie. 1897. p. 77).

[16]) Landw. Jahrb. 24. 959. 96. I. 282. Schädliche Wirkung von Kobalt auf Pflanzen.

[17]) Strasburger. Lehrbuch der Botanik. 2. Aufl. Jena 1895. p. 144.

[18]) Stuart, A. Über den Einfluss der Nickel- und Kobaltverbindungen auf den tierischen Organismus. (Archiv f. experim. Pathol. und Pharmakol. XVIII. Band, 1884, p. 151 und Journ. of anat. and physiol. Bd. **17**, 1883, p. 89).

[19]) Antal, J. Experim. Untersuchungen zur Therapie der Cyanvergiftungen. Phys. Stud. aus dem Inst. d. Univ. Budapest. Wiesbaden 1895. p. 117.

(Schmidt's Jahrb. d. in- und ausländischen gesamt. Med. 249. p. 130—131.)

[20]) Spenzer, J. G., On antidotes for hydrocyanic acid. Cleveland. med. Gaz. X. 8 p. 353. 1895.

[21]) Chittenden, R. H. and Charles Norris, Jr., Ph. B. The Relative Absorption of Nickel and Cobalt. Studies from the Laboratory of Physiological Chemistry, Sheffield Scientific School of Yale University for the years 1887—1888. Vol. III. Edited by R. H. Chittenden. New Hafen 1889, p. 148.

[22]) Lang, J., Studien über Entgiftungstherapie. Erster Artikel: Die Entgiftung von Blausäure. Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. XXXVI. 1 u. 2. p. 75. 1895.

[23]) Landw. Jahrb., 22. 862. 94. I. 54. Schädliche Wirkung von Nickel auf Pflanzen.

[24]) Bulatow, P. N., Über die physiologische Wirkung der Nickelsalze. Inaug.-Dissert. Petersburg 1895.

[25]) Dragendorff. Ermittelung von Giften. 4. Aufl. Göttingen 1895.

[26]) Kóssa, J., Zur Therapie der Cyanvergiftungen. Centr.-Bl. f. d. med. Wissensch. No. 17. p. 289, 1894.

[27]) Richter, M., Über Cyanvergiftung. Prag. med. Wochenschr. XIX. 9—11. 1894.

[28]) Pascheles, W., Versuche über die Umwandlung der Cyanverbindungen im Tierkörper. Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. XXXIV. 3 u. 4 p. 281, 1894.

[29]) Kóssa, J., Neuere Beiträge zum chemischen Antagonismus zwischen Cyankalium und Kaliumpermanganicum. Ung. Arch. f. Med. 3. 1. p. 57. 1894.

[30]) Dammer, O., Handbuch der anorganischen Chemie. III. Band p. 390 u. f. Stuttgart 1893.

[31]) Kobert, R., Lehrbuch der Intoxikationen. p. 54, 296, 509 u. f., 520. Stuttgart 1893.

[32]) Tschirch, A., Das Kupfer vom Standpunkte der gerichtlichen Chemie, Toxikologie und Hygiene. Stuttgart 1893.

[33]) Kóssa, J., Über ein chemisches Gegenmittel bei Cyanvergiftungen. Ung. Arch. f. Med. 2. 1. p. 12. 1893.

Lebenslauf.

Am 22. März 1873 wurde ich in Herzogswaldau bei Naumburg am Queis (Schlesien) geboren. Bis zum vollendeten 14. Lebensjahre besuchte ich die Elementarschule meines Heimatsdorfes. 17½jährig bezog ich das Kgl. St. Matthias Gymnasium in Breslau und studierte später in Würzburg, Halle, Kiel, Strassburg und Rostock Medicin. Meine Approbation an letzterer Universität datiert vom 26. Januar 1901.

Vorliegende Arbeit wurde im pharmakologischen Institut der Landes-Universität Rostock auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. R. Kobert ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, diesem meinem hochverehrten Lehrer meinen herzlichsten Dank für die freundliche Unterstützung und die wertvollen Ratschläge, die er mir während meiner Arbeit stets in reichem Masse zu teil werden liess, auch an dieser Stelle auszusprechen.